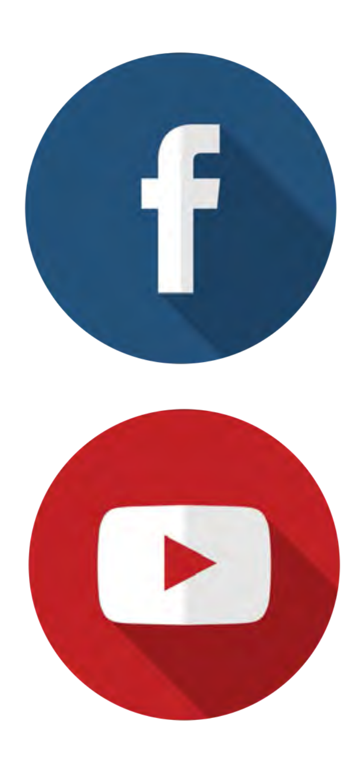
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







LES LYMPHOCYTES T

I. INTRODUCTION :

Le système immunitaire protège l'organisme contre tout agresseur potentiel par la mise en place de deux stratégies défensives :

- l'immunité innée et
- l'immunité adaptative ou spécifique de l'antigène agresseur, et qui peut être orientée vers une réponse immune humorale ou une réponse immune cellulaire.
  La réponse immune spécifique fait intervenir les cellules lymphoïdes immuno compétentes : les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB).

Les cellules T et B sont des cellules mononuclées du sang périphérique, elles sont d'origine lymphoïdes et dérivent de la cellule souche hématopoïétique pluripotente (MSC ou CFU) qui est à l'origine de toutes les cellules sanguines.

Les LT sont à développement Thymo dépendant, et se caractérisent par l'expression de molécules de surface qui permettent de les distinguer des LB. Ces cellules expriment le récepteur spécifique de l'Antigène (Ag) qui est reconnu dans le cadre d'une présentation par les CPA et en association avec les molécules du CMH.

Les LT comptent plusieurs sous population, intervenant dans divers fonctions d'activation, de régulation ou en tant qu'effecteur cellulaire de la RI.

II. ONTOGENESE DES LYMPHOCYTES T :

Les LT se développent au niveau du Thymus au contact du stroma thymique constitué de cellules épithéliales thymiques.

1) RAPPEL HISTOLOGIQUE :

Le lobule thymique est constitué :

- d'une région corticale, peuplée par les cellules nourricières (cellules nurses), au niveau de la région sous capsulaire, et les cellules épithéliales thymiques du cortex (TEC corticales)
- d'une région médullaire riches, en cellules épithéliales thymiques de la médullaire (TEC médullaires), en cellules présentatrices d'Ag et en macrophages surtout au niveau de la jonction cortico-médullaire.**[Fig1]**

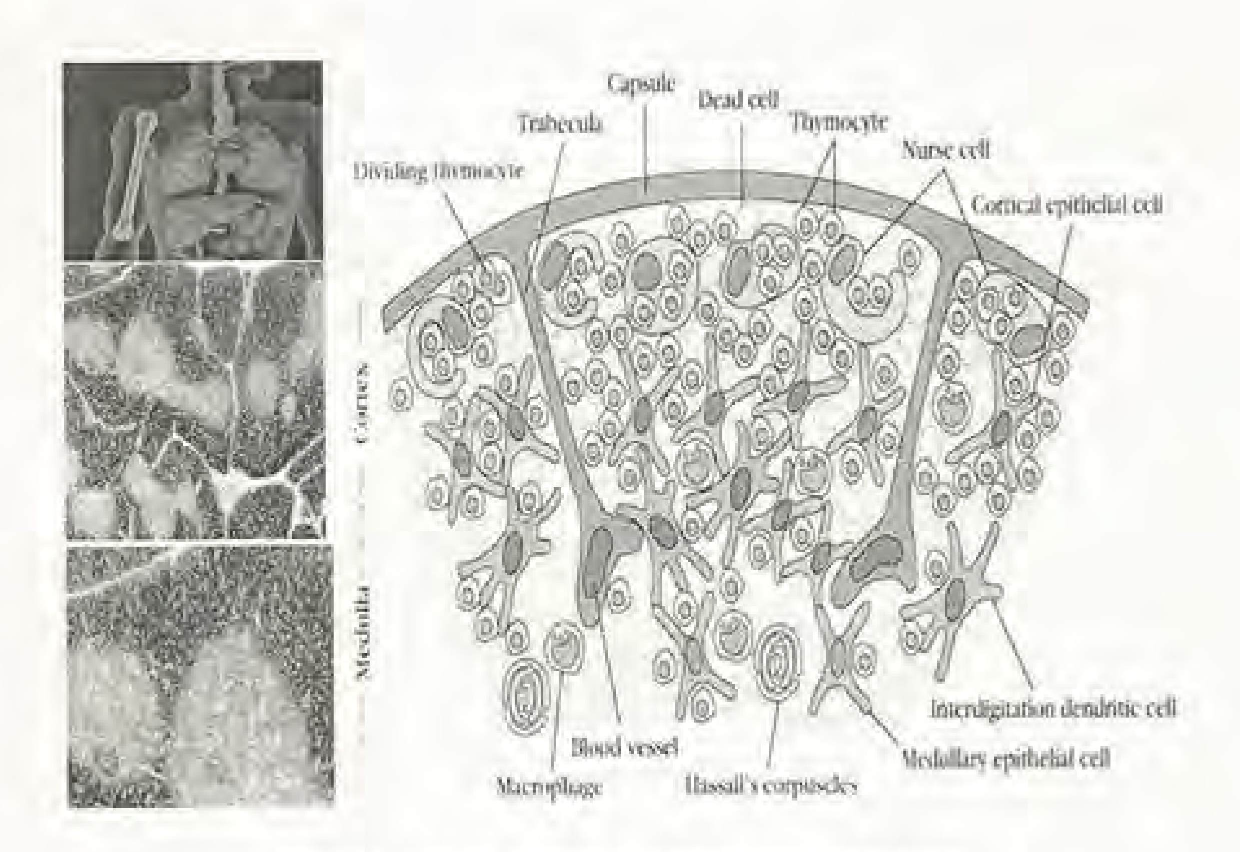


Figure 1 Lobule Thymique –Organisation Histologie-

2) ETAPES DE MATURATION-DIFFERENCIATION DES LT :

Le pro géniteur lymphoïde en provenance de la moelle osseuse pénètre dans le thymus par les capillaire de la jonction cortico-médullaire, puis migre jusqu'à la région sous capsulaire et commence ses étapes de différenciation maturation dans le sens cortex-médullaire pour quitter définitivement le thymus étant devenu un LT mature.

Au cours de ces différentes étapes, le pro géniteur prend le nom de pro thymocyte puis thymocytes, et passe par trois principales phases :**[Fig2]**

- Une phase de Thymocytes Doubles Négatifs (DN)
- Une phase de Thymocytes Doubles Positifs (DP)
- Une phase de Thymocytes Simples Positifs (SP)

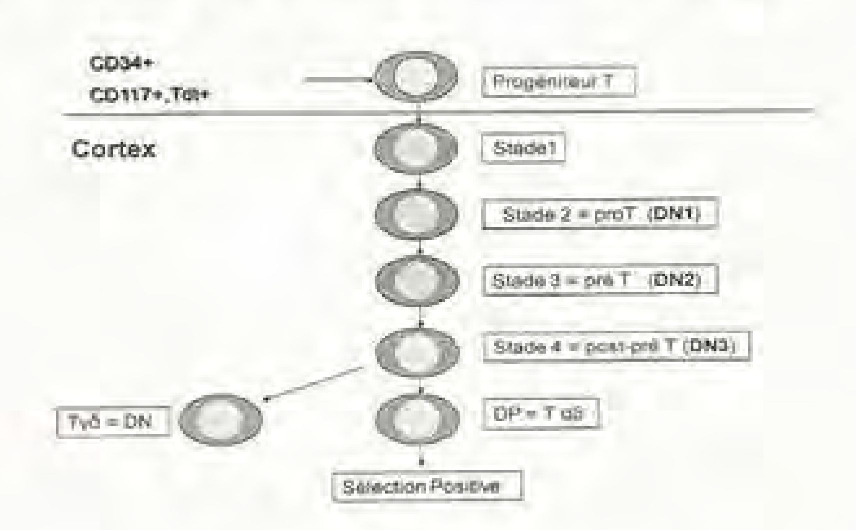


Figure 2:Principales étapes de différenciation des LT

Les différents stades sont caractérisés par l'expression des marqueurs de différenciation spécifiques des LT parmi lesquels le marqueur le plus important qui est le récepteur spécifique de l'Ag (TCR).

a) Stade 1:

Le pro géniteur T qui pénètre dans le Thymus, exprime encore les marqueurs de la MSC (CD34, Tdt).

b) Stade 2 = stade Double Négatif 1(DN1):

Le pro thymocyte perd le CD34 et continue à exprimer le Tdt et CD117 (signe de prolifération).

Les premières molécules de surfaces des LT CD2+, CD5+, CD7+ et le CD1 qui est le marqueurs des thymocytes corticaux sont exposées sur la membrane.

A ce stade les thymocytes corticaux ne possèdent ni CD4, ni CD8 Ils sont dits doubles négatifs.

Le récepteur spécifique de l'Ag n'est pas en surface, cependant les gènes qui codent pour le TCR (γ,δ) font l'objet de réarrangements génétiques, alors que les gènes β sont en configuration germinale.

c) Stade 3 = stade Double Négatif 2(DN2):

A ce stade les thymocytes corticaux possèdent le même phénotype que précédemment et restent DN.

Les réarrangements des gènes γ et δ sont achevés ; Les réarrangements des gènes β sont entamés.**[Fig3]**

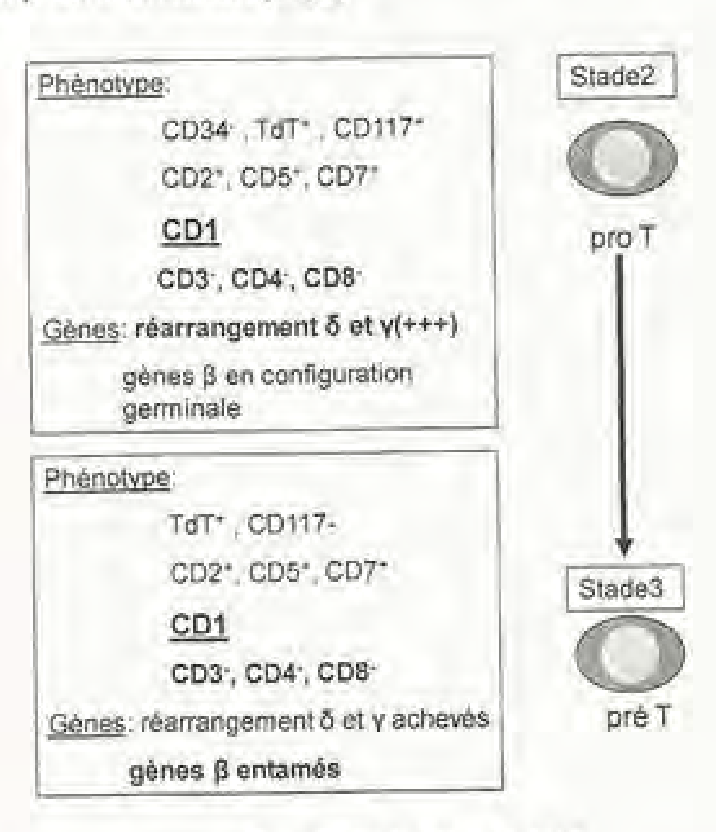


Figure 3 : Stade Pro T et Pré T

d) Stade 4 = stade Double Négatif 3(DN3):

Tous les réarrangements génétiques sont achevés.
les thymocytes corticaux expriment le CD2, le CD5, le CD7, TCR et le CD3.
Le TCR exposé en surface est constitué de l'hétéro dimère (α, β) dans 95 % des cas et dans 05 % des cas il s'agit de l'hétéro dimère (γ, δ)
Les thymocytes à TCR (γ, δ) quittent le Thymus pour aller coloniser les muqueuses où ils s'infiltrent entre les cellules épithéliales et constituent les **Lymphocytes Intra Epithéliaux (IEL)**.
Les thymocytes à **TCR (α, β)** expriment le **CD4** et le **CD8**, ils deviennent Doubles positifs (**DP**) et poursuivent leurs maturation dans le Thymus.
Ils vont faire l'objet de deux étapes de sélection :**[Fig4]**

- La sélection positive
- La sélection négative.

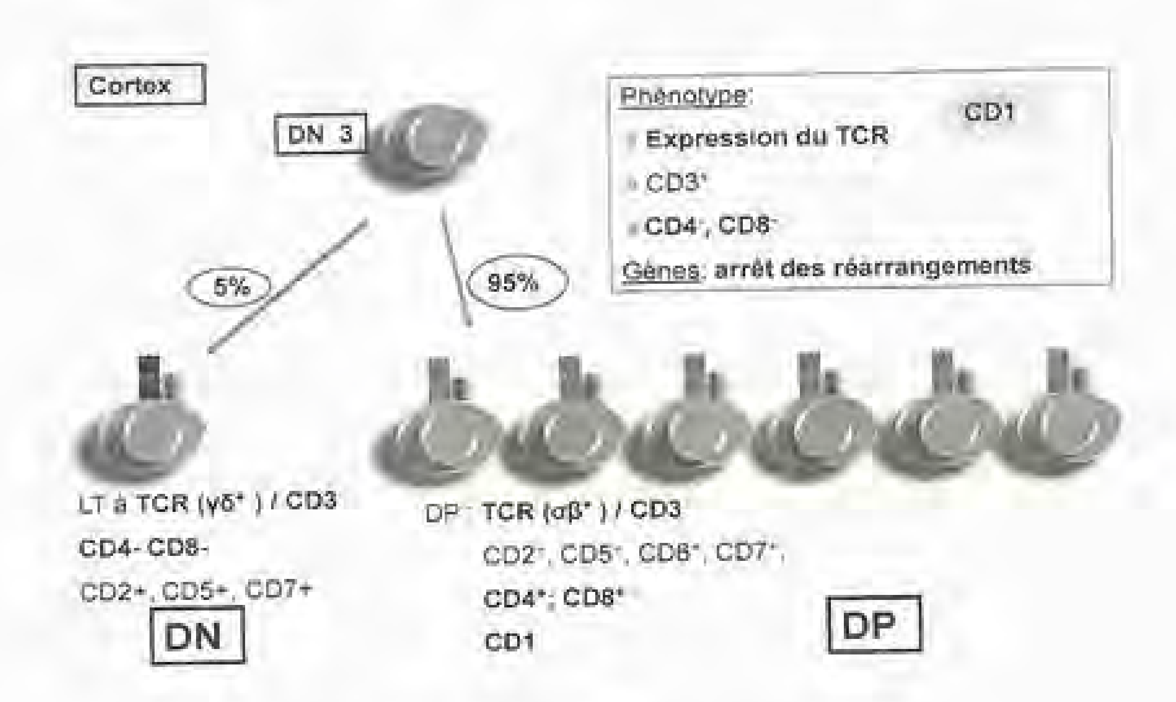


Figure 4 : Stade Post pré T

3) LES ETAPES DE LA SELECTION INTRA THYMIQUES :

a) La sélection Positive

Elle implique les thymocytes à TCR(α, β) DP et les TEC de la corticale qui se caractérisent par l'expression des molécules du CMH de classe I et de classe II. Cette étape est basée sur l'affinité de l'interaction qui s'établit entre le TCR et les molécules du CMH.
Les thymocytes qui interagissent avec le CMH self avec forte ou faible affinité, meurent par apoptose ou délétion clonale.
Seuls vont survivrent, les thymocytes ayant interagi convenablement avec le CMH self.**[Fig5]**
Les cellules sauvegardées seront simples positives pour le CD4 ou pour le CD8, elles poursuivent leur maturation et passent la sélection négative

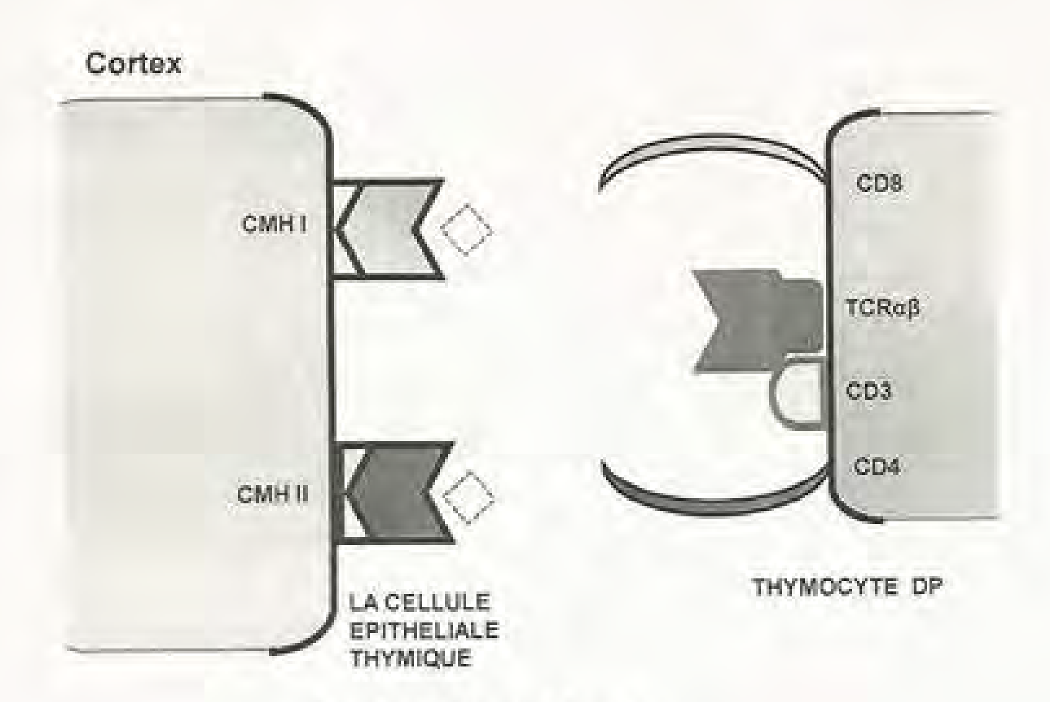


Figure 5: La Sélection Positive

b) La sélection négative :

Cette étape se déroule au niveau du versant médullaire de la jonction cortico-médullaire en présence des cellules présentatrices d'Ag (CPA) ainsi que des TEC de la médullaire qui expriment en surface les peptides selfs associés aux molécules du CMH.
Les thymocytes qui réagissent contre les peptides du soi sont éliminés par apoptose ou délétion clonales.
Les thymocytes qui ne réagissent pas contre les peptides du soi sont Sauvegardés (sélectionnés) et peuvent quitter le Thymus. **[Fig6]**

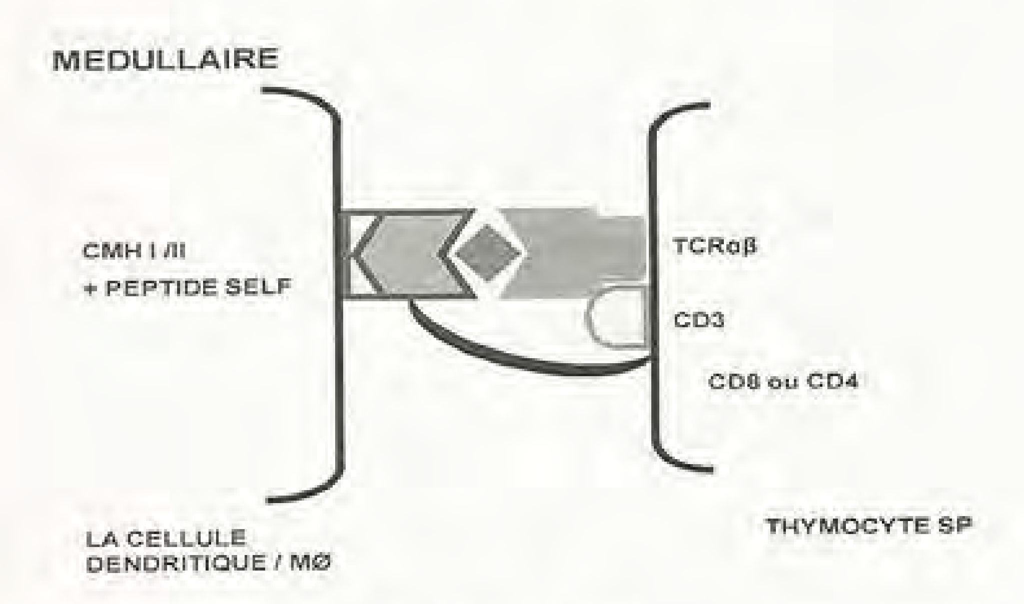


Figure 6: La Sélection Négative

Les thymocytes (devenus LT matures) ont été éduqués à reconnaître le soi et à le tolérer, et à reconnaître le non soi et à le rejeter. Ils quittent le thymus pour aller se localiser au niveau des organes lymphoïdes secondaires (aires T dépendantes), ils y pénètrent par voie sanguine, et peuvent circuler d'un organe lymphoïde à un autre par voie lymphatique. Ces LT, au repos, en attente d'une éventuelle rencontre avec l'Ag (stimulant) sont dits LT naïfs.

III. LE PHENOTYPE DES LYMPHOCYTES T (AU REPOS):

Les LT naïf, au repos, expriment un certains nombre de molécules :

1) Le récepteur spécifique de L'Ag :
   TCR (α, β) qui forme, avec le CD3, un complexe : **TCR (α, β)/CD3**
2) Les molécules d'adhésion cellulaire qui sont des corécepteurs d'activation :
   Le **CD4** ou le **CD8**
   Le **CD2, CD5, CD7**
   Le **CD28,**
   le CD45 : **CD45RA**
   L'ICAM1, LFA, VLA
3) Les récepteurs pour les cytokines :
   IL1-R, IL2-R, IL4-R, IL12-R.
4) Les récepteurs pour les mitogènes :
   La Concanavaline-A (**Conca-A**),
   La Phyto hémagglutinine (**PHA**).
   Ces molécules sont capables d'activer les LT sans tenir compte de leur spécificité antigènique.

IV. L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T :

1) LA RECONNAISSANCE DE L'ANTIGENE :

L'antigène qui pénètre dans l'organisme est pris en charge par les cellules présentatrices d'Ag (**CPA**) qui l'internalisent, le clivent et le dégradent par un processus intra cellulaire appelé apprêtement ou processing au terme du quel des peptides immunogènes (dérives de l'ag en question) sont sélectionnes, puis incorpores dans la niche des molécules du **CMH**.

L'ensemble **CMH-peptide** sera exprime a la surface de la CPA pour être présente aux lymphocytes T.

L'interaction **T-CPA** implique :

une liaison entre le TCR / CD3 et le CMH-pp d'une part, et entre le CD4 / CD8 et le CMH II / CMH I d'autre part, s'établit ce qui constitue le **1ER SIGNAL D'ACTIVATION**

L'intervention des molécules de co activation,

CD28 – CD80
CD28 – CD86
CD2 – CD58
LFA1 – ICAM1

L'ensemble de ces interactions dont le chef de fil est la liaison du **CD28 – CD80** et du **CD28 – CD86** constituent le **2ND SIGNAL D'ACTIVATION** .**[Fig7]**

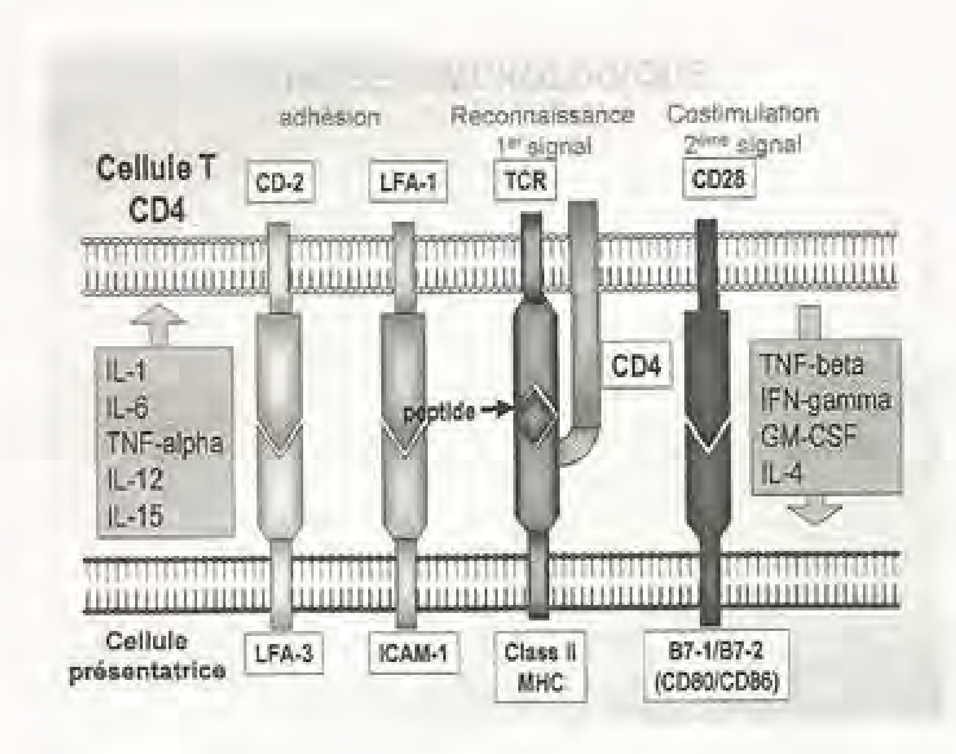


Figure 7: Interaction T - CPA

2) L'ACTIVATION DES LT :

Le contact **T-CPA, est** basé sur des interactions de type ligand-récepteurs des molécules de surfaces qui se regroupent, ce qui provoque l'activation des enzymes : les **Protéines Tyrosine Kinases (PTK)** au contacts des régions intra cytoplasmiques du TCR/CD3 riche en **Motifs d'Activation** basé sur la phosphorylation de la **Tyrosine (ITAM)**.

L'activation est caractérisée donc par des réactions de phosphorylation en cascades aboutissant à l'activation de facteurs de transcriptions nucléaires et à l'activation de gènes.

V. LE PHENOTYPE D'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T :

Les lymphocytes T activés expriment les molécules suivantes :

- Le **CD25** : la chaîne α du récepteur à l'IL2
- Les molécules du **CMH II**
- Le **CD40L**
- Le **CTLA4 / CD152**
- Le CD71 récepteur de la transferrine
- Le **CD49a :** chaîne de VLA1 qui est un récepteur pour la laminine.

VI. LA FONCTION HELPER DES LYMPHOCYTES T ACTIVES :

Le LT CD4 activé secrète un ensemble de cytokines telles que:

IL2, IFN γ, IL4, IL5, IL13, IL10 . . .

Le LT CD4 est alors appelé LT helper, **TH0, il** se différenciera (en fonction du micro environnement de présentation) en:

TH1 qui produit de **IL2, TNFα, IFNγ**
TH2 qui secretent de **IL4, IL5, IL6, IL10**. [Fig8]

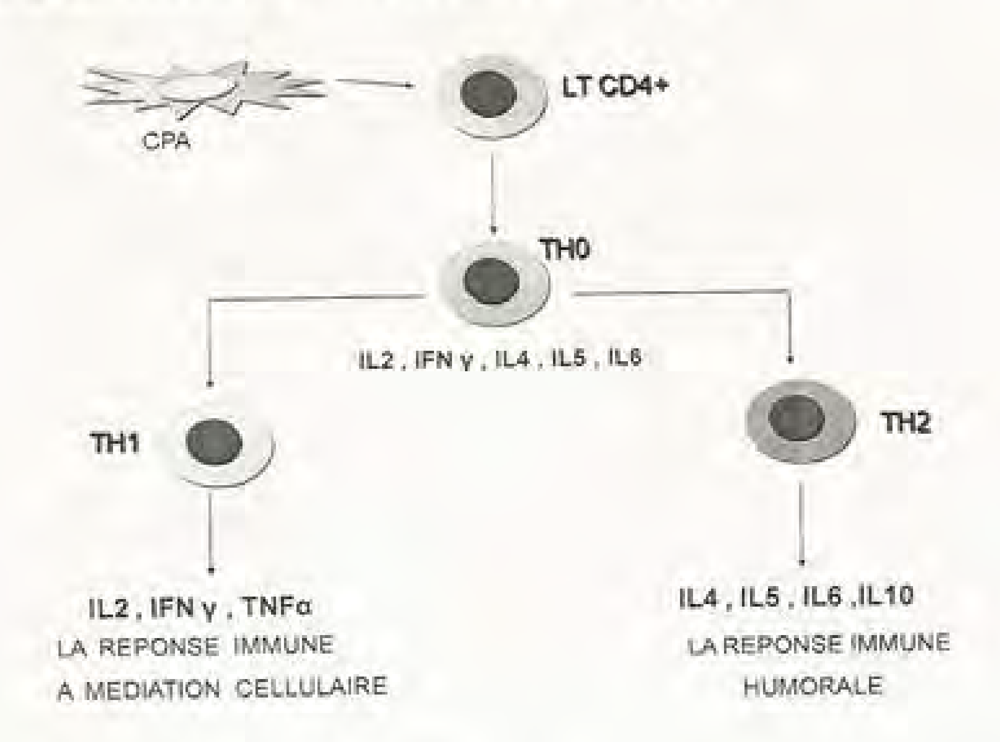


Figure 8

1) LA FONCTION DES LT HELPER DE TYPE 1 (TH1) :
Les TH1 sécrètent de IL2 pour induire la prolifération lymphocytaire des clones sélectionnés par l'Ag.
IL2 agit sur les LT CD8+ (préCTL) pré cytotoxiques et permet leurs différenciation en LT CD8 cytotoxiques (**CTL**) .
La production d'effecteurs cellulaires cytotoxiques caractérise la voie TH1 qui est alors dite la voie de l'**IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE**. [Fig 9]

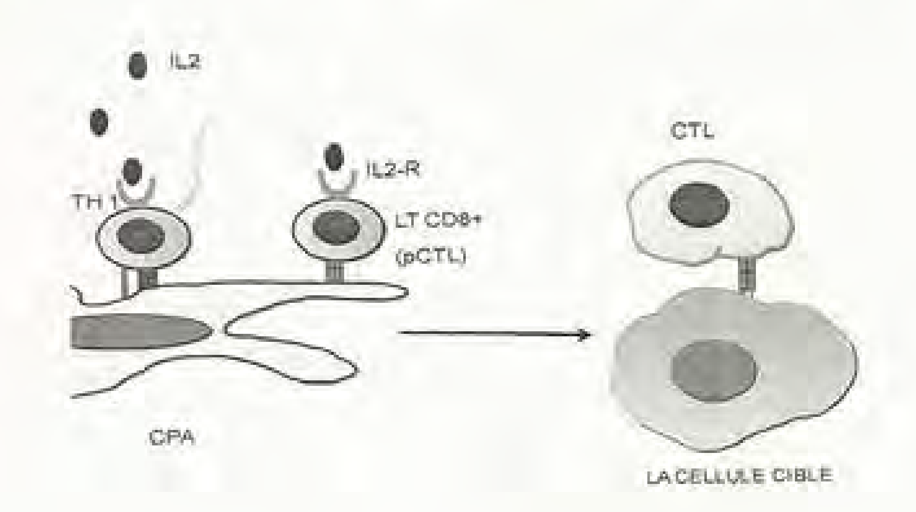


Figure 9: La Génération des LT Cytotoxiques

2) LA FONCTION DES LT HELPER DE TYPE 2 (TH2) :

Les TH2 vont entrer en interaction avec les LB en établissant des liaisons du type ligand-récepteurs comme lors d'une interaction T-CPA.

Le signal le plus important est délivré par le **CD40-CD40L,** il permet d'obtenir le Switch: changement de la classe de l'anticorps produit (ex : d'une IgM vers une IgE).

La réponse immune est orientée vers une production d'effecteurs Humoraux : les **Anti corps / Immunoglobulines. [Fig 10]**

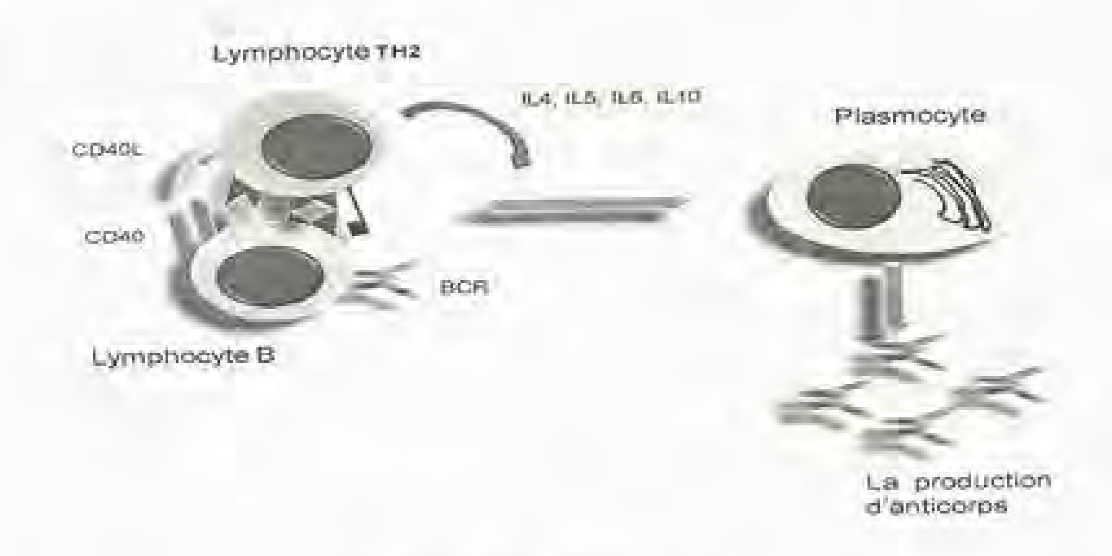


Figure 10: La Coopération T - B

VII. LES SOUS POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T :

Il existe plusieurs sous populations lymphocytaires T. Selon les molécules de surfaces exprimées, l'on distingue :

1) Les LT à **TCR (α, β) :**

Parmi les LT à TCR (α, β/CD3), on compte les LT CD4+ et les LTCD8+

- Les LTCD4+ représente une entité hétérogène de cellules, étant donné qu'ils se subdivisent en LT CD4 conventionnels qui expriment le CD25 seulement après activation et en LT CD4 régulateurs (**LTreg**) qui expriment le CD25 et le CTLA4 de façon constitutive et qui répriment toute réponse immune dirigée contre les antigènes du soi intervenant ainsi dans la prévention de l'apparition des maladies auto immune.
- Les LTreg ont le phénotype suivant : LT **CD4+ CD25+ CTLA4+**
  Ils exercent leurs action par contact cellulaire et par la sécrétion des cytokines **IL10** et le **TGFβ.**

2) Les LT à **TCR (γ, δ) :**

Les lymphocytes T à TCR (γδ/CD3) sont CD4 - CD8 -, ils expriment les récepteur Killer inhibiteurs et activateurs à l'image des cellules NK (**NKR**).

Ce sont des LT effecteurs, cytotoxiques qui constituent les lymphocytes intra épithéliaux (**IEL**) et qui jouent un rôle important dans l'immunité des muqueuses.